

Medicinal preparation containing at least in part acetylsalicylic acid as active ingredient

The invention relates to a medicinal preparation which contains at least in part acetylsalicylic acid as active ingredient and serves to raise the blood plasma concentrations of acetylsalicylic acid of a person so as to combat pain and/or fever or to prevent thromboses. The preparation is characterized in that it is presented as a transmucosal dosage form for the buccal administration of aspirin.

[4 paragraphs describing the drawbacks of oral aspirin administration omitted]

This disadvantage is one of the reasons to develop transdermal systems containing acetylsalicylic acid as the pharmaceutically active compound. However, the barrier function exerted by the superficial skin layers limits the administrable dose quite severely, and in addition a scheduled application of transdermal therapeutic systems is beyond many patients. In summary, the state of the art with respect to the available means and methods for rapidly achieving a therapeutically effective ASS plasma level for systemic action in the blood of humans or animals is quite unsatisfactory.

US 5,364,616 describes methods for the prophylaxis and treatment of gingivitis or periodontitis, comprising topical administration of a composition containing a safe and effective amount of a mixture comprising a selective histamine-2 receptor as an antagonist (sic!) and oral care compositions, intended for the application to the areas of the oral cavity that are affected by gingivitis.

US 5,626,838 discloses methods for the prophylaxis and therapy, respectively of a primary or periodically recurring carcinoma of the oral cavity or the auditory tube, comprising the topical administration of an effective dose of an NSAID, in particular a composition containing 0.001% to about 0.2% ketolorac for the application to the oral cavity, alone or in connection with surgical and/or radiation therapy.

US 5,147,632 describes compositions for an improved anti-plaque copy, comprising a synergistic combination of

- a) morpholinoamine alcohol, and
- b) chelating agents such as ethylenediamine tetraacetic acid.

The compositions of the invention may be quasi-solid or porous, in the form of a toothcream, toothpaste, tooth powder or chewing gum.

Similar compositions with improved anti-plaque or anti-gingivitis activity, comprising a synergistic combination of

- a) morpholinoamine alcohol or a salt thereof, and
- b) a metal salt, such as a salt of divalent zinc, copper or magnesium,

are described in US 5,085,850.

[2 paragraphs describing the prior art regarding ASS omitted]

To meet the objective of the invention a preparation of the aforementioned type is suggested, characterized as a transmucosal formulation for the buccal administration of aspirin.

Advantageously, a buccal presentation of aspirin prevents the occurrence of microbleeds in the gastric mucosa or in the gastrointestinal tract, allowing the use according to the invention to administer a dose that is sufficient to exert healing and palliative effects on febrile and/or painful conditions or the prophylaxis of thrombosis without disadvantageous side effects. It exploits the comparatively low barrier function of the oral mucosa, and on the other hand buccal penetration avoids hepatic filter function, especially the first pass effect, resulting in a direct (i.e., immediately systemic) availability of aspirin. Estimates show that only a fraction of orally administered doses is required for a sufficient suppression of thrombocyte aggregation. Therefore, based on a comparison of plasma concentrations it is to be expected that buccal administration of ASS will not be inferior to the orally administered active principle in terms of therapeutic effect.

Particularly advantageous embodiments of ASS preparations according to the invention are incorporated in the dependent claims. These include e.g. mucoadhesive films or membranes, lozenges, chewing gums, lollipops, toothpastes, oral rinses or adhesive matrices for artificial teeth.

In particular, toothpastes and oral rinses offer the advantage of contacting a large effective surface of the oral mucosa. In addition, use of e.g. toothpastes does not require undesired changes in the patient's lifestyle. Tooth cleaning with a toothpaste which contains ASS according to the invention, on a once daily basis or several times a day, can offer the required systemic amounts of ASS in a quasi-automatic fashion.

Adhesive matrices for fastening artificial teeth that incorporate a percentage of aspirin constitute another form of buccal administration which is optimally suited for those who use such removable artificial teeth.

These gels or crèmes maintain contact with the mucosa for many hours every day, and therefore constitute a particularly suitable carrier for the active principle ASS.

The invention is uncomplicated, can be cheaply manufactured, and solves the aforementioned problem in an optimal fashion.

CLAIMS

1. A medical preparation containing at least a percentage of acetylsalicylic acid as the active principle, intended to achieve a plasma level in an organism such as is required for the therapy of painful and/or febrile medical conditions or for the prevention of thrombosis, where the medical preparation is a transmucosal presentation of aspirin for buccal administration.
2. Preparation according to Claim 1, where the preparation is a mucoadhesive film or a mucoadhesive membrane.
3. Preparation according to Claim 1, where the preparation is a lozenge or a medical lollipop.
4. Preparation according to Claim 1, where the preparation is a chewing gum.
5. Preparation according to Claim 1, where the preparation is a toothpaste or a dental cleansing medium, such as a gel or a crème.
6. Preparation according to Claim 1, where the preparation is a mouth rinse.
7. Preparation according to Claim 1, where the preparation is an adhesive medium for artificial teeth, preferably a gel or a crème.

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift DE 199 13 731 A 1

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/60
A 61 K 7/16
A 61 K 7/30

②1 Aktenzeichen: 199 13 731.5
②2 Anmeldetag: 26. 3. 1999
④3 Offenlegungstag: 28. 9. 2000

DE 199 13 731 A 1

⑦1 Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑦4 Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦2 Erfinder:
Falkenhausen, Christian von, Dr., 53340
Meckenheim, DE; Franke, Hansherrmann, Dr.,
22851 Norderstedt, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 41 02 629 A1
Derwent 1985-319797(51);
Chem. Abstr. 130:71552;
Int. J. Clin. Pharm. Res. 1983, 3(1), 5-7;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Medizinische Zubereitung, enthaltend als Wirkstoff zumindest einen Anteil von Acetylsalicylsäure
- ⑤7 Eine medizinische Zubereitung, enthaltend als Wirkstoff zumindest einen Anteil von Acetylsalicylsäure zum Aufbau eines zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und/oder Fieber bzw. Thromboseprävention erforderlichen Plasmaspiegels von Acetylsalicylsäure im Blut eines Organismus, ist dadurch gekennzeichnet, daß sie als transmucosale Darreichungsform zur bukkalen Applikation von Aspirin vorliegt.

DE 199 13 731 A 1

Die Erfindung betrifft eine medizinische Zubereitung, enthaltend als Wirkstoff zumindest einen Anteil von Acetylsalicylsäure, zum Aufbau eines zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und/oder Fieber bzw. Thromboseprävention erforderlichen Plasmaspiegels im Blut eines lebenden Organismus.

Acetylsalicylsäure bzw. ihre Salze, bekannt als Aspirin oder ASS, werden bereits seit langer Zeit als Heilmittel gegen Schmerzzustände und/oder Fieber eingesetzt. Seit einiger Zeit ist mindestens eine weitere medizinische Indikation bekannt, wonach Aspirin schon in geringen Dosen die Thrombozytenaggregation verhindert oder zumindest deutlich reduziert und infolgedessen zur Thromboseprävention appliziert wird.

Dabei wird Aspirin, als Tablette oder in Form einer in Wasser löslichen Brausetablette eingenommen, über den Gastrointestinaltrakt systemisch verfügbar. Ein dabei zu beobachtender Nachteil der oralen Route ist die Nebenwirkung von Aspirin, Mikroblutungen im Gastrointestinaltrakt zu verursachen.

Darüber hinaus wird ein Großteil der zu verabreichenden Dosis vor Erreichen therapeutisch relevanter Kompartimente deacetyliert und hierdurch unwirksam gemacht. Dieser Nachteil erfordert zur Kompensation eine überhöhte Ausgangsdosis, um therapeutisch erforderliche Plasmaspiegel zu erreichen.

Die dadurch infolge der hohen ASS-Dosierung verursachten vermehrten Mikroblutungen im Gastrointestinaltrakt machen eine zeitlich längere oder dauerhafte Applikation von Aspirin nicht risikolos möglich.

Dieser Nachteil ist einer der Gründe für die Bestrebungen zur Entwicklung transdermaler, Acetylsalicylsäure als arzneilich wirksamen Bestandteil enthaltender Systeme. Jedoch sind hierbei infolge der Sperreigenschaften der oberen Hautschichten der verabreichbaren Dosis vergleichsweise enge Grenzen gesetzt, ganz abgesehen davon, daß ein zeitlich vorprogrammiertes Aufbringen von transdermalen therapeutischen Systemen die betroffenen Patienten häufig überfordert. Insgesamt ist demnach der Stand der Technik bezüglich der zur Verfügung stehenden Mittel und Maßnahmen zum schnellen Aufbau eines therapeutisch wirksamen Plasmaspiegels mit ASS zur systemischen Wirkung im Blut des menschlichen oder tierischen Organismus durchaus unbefriedigend.

In US 5,364,616 sind Methoden zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Gingivitis oder Periodontitis, umfassend eine topische Administration einer Komposition mit einer sicheren und effektiven Menge eines Gemisches mit einem selektiven Histamin-2-Rezeptor als Antagonist und oralen Pflegezusammensetzungen, zur Applikation am von Gingivitis befallenen Gewebe der Mundhöhle.

US 5,626,838 offenbart Methoden zur Prophylaxe bzw. Behandlung von primärem oder periodisch wiederkehrendem Zell-Karzinom von Mundhöhle oder Gehörgang, umfassend eine topische Administration einer effektiven Dosis von NSAID, insbesondere eine Komposition zum Auftrag von ca. 0,001% bis etwa 0,2% Ketorolac auf die Mundhöhle, allein oder im Zusammenwirken mit einer chirurgischen und/oder Bestrahlungs-Therapie.

US 5,147,632 beschreibt Zusammensetzungen für eine verbesserte Anti-Plaue-Therapie, umfassend eine synergistische Kombination von

- a) Morpholinoamin-Alkohol, und
- b) Chelatierungsmittel wie Ethylen-diamin-tetraessigsäure.

Die Kompositionen der Erfindung können feststoffartig oder porös in Form einer Zahncrème, Zahnpasta, Zahnpulver oder Kaugummi sein.

Ähnliche Zusammensetzungen mit verbesserter Anti-Plaue- oder Anti-Gingivitis-Aktivität, enthaltend eine synergistische Kombination von

- a) Morpholinoamin-Alkohol oder einem Salz davon, und
- b) Metallsalz wie einem Salz des zweiwertigen Zink, Kupfer oder Magnesium sind in US 5,085,850 offenbart.

In den vorgenannten Dokumenten sind ersichtlich Medikamente zur topischen Therapie von Krankheiten oder bakteriellem Befall (Plaue) in der Mundhöhle beschrieben, wobei jedoch der Wirkstoff ASS nicht zur Anwendung gelangt. Einen Hinweis zum Aufbau eines Plasmaspiegels von Acetylsalicylsäure im Blut eines Organismus konnte daher der Fachmann dem vorgenannten Stand der Technik nicht entnehmen.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine medizinische Zubereitung der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art bereitzustellen, durch deren Applikation unter Vermeidung der bekannten Schwierigkeiten, Nachteile und technischen Grenzen ein zur erfolgreichen Bekämpfung bzw. Heilung von Krankheits- bzw. Fieber- und/oder Schmerzzuständen bzw. zur Thromboseprävention erforderlicher Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure im Blut eines lebenden Organismus in kurzer Zeit aufgebaut werden kann.

Zur Lösung der Aufgabe wird eine Zubereitung der eingangs genannten Art vorgeschlagen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie als transmucosale Darreichungsform zur bukkalen Applikation von Aspirin vorliegt.

Mit Vorteil verhindert eine bukkale Darreichungsform von Aspirin das Entstehen von Mikroblutungen der Magenschleimhaut bzw. im Gastrointestinaltrakt und ermöglicht daher die Applikation nach der Erfindung mit einer zur Entfaltung der heilenden und lindernden Wirkung bei Schmerz- und/oder Fieberzuständen bzw. der Thromboseprophylaxe erforderlichen Dosis ohne nachteilige Nebenwirkungen. Hierbei wird einerseits die vergleichsweise geringe Sperrwirkung der Mundschleimhaut genutzt, und andererseits wird durch die bukkale Passage die Filterwirkung der Leber, insbesondere der First-Pass-Effekt, umgangen, so daß das Aspirin direkt, das heißt unmittelbar systemisch verfügbar wird. Abschätzungen zeigen, daß für eine ausreichende Unterbindung der Thrombozytenaggregation nur Bruchteile der bisher oral applizierten Dosen erforderlich sind. Somit ist zu erwarten, daß die bukkale Applikation von ASS hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung beim Vergleich entsprechender Plasmaspiegel dem oral applizierten Wirkstoff nicht nachsteht.

Besonders vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Zubereitung mit ASS als Wirkstoff sind entsprechend den Unteransprüchen vorgesehen. Es handelt sich bei diesen um beispielsweise mucoadhäsive Filme oder Folien, Lutschpastillen, Kaugummi, Lutscher, Zahnpasten, Mundwasser oder Haftmittel für Gebißprothesen.

Besonders Zahnpasten oder Mundwasser haben hierbei den Vorteil, daß sie eine große effektive Oberfläche der Mundschleimhaut kontaktieren. Darüberhinaus ist z. B. beim Einsatz von Zahnpasta eine unerwünschte Umstellung der Lebensgewohnheiten eines Patienten nicht erforderlich. Das täglich ein- bis mehrmalige Putzen der Zähne kann dabei unter Verwendung einer erfindungsgemäß ASS enthal-

tenden Zahncreme gewissermaßen selbsttätig die erforderliche systemisch wirkende Acetylsalicylsäure bereitstellen.

Eine weitere bukkale Applikationsform gemäß der Erfindung, die für Träger von Gebißprothesen bestens geeignet ist, stellen Gebißhaftungsmittel dar, die anteilig einen Prozentsatz von Aspirin enthalten. 5

Diese Gele oder Cremes bzw. Polymere bleiben für viele Stunden täglich im Kontakt mit der Mucosa und stellen somit einen besonders bevorzugten Träger für den Wirkstoff ASS dar. 10

Die Erfindung ist unkompliziert, preisgünstig herstellbar und löst in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

Patentansprüche

1. Medizinische Zubereitung, enthaltend als Wirkstoff zumindest einen Anteil von Acetylsalicylsäure zum Aufbau eines zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und/oder Fieber bzw. Thromboseprävention erforderlichen Plasmaspiegels von Acetylsalicylsäure im Blut eines Organismus, dadurch gekennzeichnet, daß sie als transmucosale Darreichungsform zur bukkalen Applikation von Aspirin vorliegt. 15
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines mucoadhäsiven Films bzw. einer mucoadhäsiven Folie vorliegt. 20
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Lutschpastille bzw. eines Lutschbonbons vorliegt. 25
4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Kaugummis vorliegt. 30
5. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Zahnpasta bzw. Zahnreinigungsmedium in Form eines Gels oder einer Creme vorliegt. 35
6. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Mundwassers vorliegt. 40
7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Gebißprothesen-Haftungsmittels, vorzugsweise als Gel oder Creme, vorliegt. 45

45

50

55

60

65



- Leerseite -